

University of Groningen

Anticoagulation in Atrial Fibrillation

Jacobs, Maartje

DOI:
[10.33612/diss.132895541](https://doi.org/10.33612/diss.132895541)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Jacobs, M. (2020). *Anticoagulation in Atrial Fibrillation: Consideration for treatment and health economic aspects*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.132895541>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Appendix I

Nederlandse Samenvatting

Atriumfibrilleren (AF) of boezemfibrilleren is de meest voorkomende hartritmestoornis. AF is geassocieerd met een verhoogd beroerterisico en een verhoogd risico op overlijden. De ziekte komt voor in 5,5% van de populatie boven de 55 jaar oud en dit loopt op tot ~18% in mensen van 85 jaar of ouder. De wereldwijde ziektelast ten gevolge van AF is aanzienlijk, wat mede te maken heeft met impact op kwaliteit van leven door beroerte ten gevolge van AF. Patiënten met AF hebben een 5-maal hoger risico om een beroerte te ontwikkelen. AF kan symptomatisch verlopen maar ook asymptomatisch, waardoor systematisch screenen op deze ritmestoornis van groot belang kan zijn om vroegtijdig te diagnosticeren en de juiste preventieve behandeling te starten. Orale anticoagulantia, waaronder de vitamine-K antagonisten (VKAs) en de niet-vitamine K antagonisten orale anticoagulantia (NOACs) reduceren het beroerte risico door de bloedstolling te beïnvloeden en hiermee stolselvorming te voorkomen. Acenocoumarol en fenprocoumon zijn de VKAs die in Nederland worden gebruikt, de NOACs zijn apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban. Dit proefschrift is onderverdeeld in 2 delen: Onderdeel A beschrijft AF screening, beroerte preventie en aspecten gerelateerd aan AF behandeling. Onderdeel B focust op specifieke subgroepen met AF. Dit proefschrift bevat zowel epidemiologisch, beschrijvend onderzoek alsmede gezondheidseconomische analyses.

Deel A: Screenen, beroertepreventie, atriumfibrilleren behandeling aspecten

Screenen op AF kan helpen om vroegtijdig patiënten te detecteren zodat een anticoagulans kan worden geïnitieerd om het beroerterisico te reduceren. In **Hoofdstuk 2** wordt de kosteneffectiviteit van een eenmalige AF screeningssessie tijdens de jaarlijkse griepvaccinatie geëvalueerd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een single-lead ECG met automatische AF detectie. De nieuw gediagnosticeerde patiënten werden gemodelleerd in een levenslange tijdshorizon waar het effect van het starten van een anticoagulans na AF detectie werd berekend. Screening voor AF bleek een kosteneffectieve en zelfs kostenbesparende interventie. Screenen op AF kan een belangrijke bijdrage leveren aan vroege detectie van AF en draagt bij aan het voorkomen van onder andere beroertes en wat zorgt voor een verlaging van de gezondheidskosten en een vergroting van de kwaliteits-gecorrigeerde levensjaren (QALYs).

De incidentie en prevalentie van AF zijn veel onderzocht en beschreven in hoog-inkomen, ofwel ontwikkelde, landen. Het belang van vroege detectie en behandeling is een impliciet onderdeel geworden van cardiologische richtlijnen. In lage-inkomenslanden is veel minder bekend over de incidentie/prevalentie van AF terwijl niet-overdraagbare aandoeningen, waaronder cardiovasculaire ziekten, een steeds groter aandeel hebben in de ziektelast in laag-inkomen landen. **Hoofdstuk 3** beschrijft een systematische review waar de focus ligt op de incidentie/prevalentie van AF in Sub-Sahara Afrika (SSA). De studies geïnccludeerd in deze review lieten een beeld zien van mogelijke

onderrapportage van AF. Dit lagere aantal AF patiënten in SSA o.b.v. de literatuur kan een onderschatting zijn door de beperktere toegang tot de gezondheidszorg en minder gebruik maken van routinematige monitoring met een elektrocardiogram (ECG). Verder komt AF, in vergelijking met hoge-inkomenslanden, op een veel jongere leeftijd voor in lage-inkomenslanden. De uitkomst van deze systematische review gaf aanleiding tot het uitvoeren van een gezondheidseconomische evaluatie om de haalbaarheid van AF screening in SSA te onderzoeken. De modelleringssstudie in **Hoofdstuk 4** evalueert de haalbaarheid van een eenmalige screeningssessie onder de Nigeriaanse bevolking met behulp van een single-lead ECG en daarop volgende initiatie van een anticoagulans indien AF werd gediagnosticeerd. Als anticoagulans werden zowel warfarine, een VKA, alsmede de NOACs geëvalueerd. Omdat de NOACs relatief duur zijn voor minder welvarende landen werd een threshold-analyse uitgevoerd om de kosteneffectieve prijs van een NOAC in Nigeria te bepalen. AF screening met daaropvolgend behandeling met warfarine was een kosteneffectieve interventie met een incrementele kosten-effectiviteitsratio van \$986/QALY versus een willingness-to-pay afkapgrens van eenmaal het bruto binnenlands product. De interventie was niet kosteneffectief als een NOAC als anticoagulans werd gebruikt, wat voornamelijk werd bepaald door de hoge prijs van het geneesmiddel. Een NOAC zou pas een kosteneffectieve interventie zijn als het US\$86 per 6 maanden zou kosten. AF screening in SSA kan de investering waard zijn als de screening relatief goedkoop kan worden georganiseerd, bijvoorbeeld ook door gebruik te maken van eHealth oplossingen, en indien de kosten van het anticoagulans niet te hoog zijn.

Het voorschrijven van NOACs vergt enige zorgvuldigheid vanwege de verscheidene doseringscriteria die gelden om de juiste dosis voor de individuele patiënt te bepalen. Hierbij moet rekening worden gehouden met patiëntgebonden factoren zoals leeftijd, gewicht en nierfunctie maar ook co-medicatie. In **Hoofdstuk 5** is retrospectief onderzocht in hoeverre in een topklinisch ziekenhuis de NOACs conform de bijsluiter werd voorgeschreven. Ruim 10% van de geïncludeerde patiënten kreeg initieel een verkeerde dosis voorgeschreven, waarbij onderdosereren iets meer voorkwam dan overdosereren. In een aanzienlijk deel van de voorschriften kon niet worden bepaald of de dosering correct was omdat gegevens zoals gewicht of nierfunctie ontbraken in het patiëntendossier. Een gereduceerde dosis (de lage dosering van de NOAC die voor gebruik bij AF is goedgekeurd) was een voorspeller voor een fout voorschrift. Voorschrijffouten kunnen eenvoudig worden voorkomen door alle patiënt-informatie voorhanden te hebben, waaronder ook nierfunctie, en deze factoren mee te wegen in het bepalen van de correcte NOAC dosis.

Hoofdstuk 6 focust zich op de therapietrouw van patiënten die een NOAC gebruikten. Het onderzoek is uitgevoerd gebruik makend van een database uit zowel Zweden als Nederland waarin geneesmiddelen voorschriften worden vastgelegd. De focus lag op patiënten die ten minste 180 dagen aaneensluitend een NOAC hadden gebruikt

om selectief te kunnen kijken naar AF. Door dit inclusiecriteria werd gekeken naar secundaire therapietrouw, omdat de patiënt al 180 dagen therapietrouw (ofwel persistent) was geweest. Secundaire therapietrouw werd bepaald door het berekenen van de 'Medication Possession Ratio (MPR)', hoeveel dagen de medicatie in bezit van de patiënt was, en een patiënt werd beschouwd als therapietrouw bij een MPR gelijk of hoger dan 80%. De studie toonde aan dat secundaire therapietrouw hoog was in zowel het Zweedse als Nederlandse cohort en dat patiënten met een tweedaags doseringsregime een hogere kans op secundaire therapietrouw hadden dan patiënten met de eenmaal daagse dosering.

Atriumfibrilleren gaat gepaard met aanzienlijk gezondheidskosten, waar vele factoren invloed op kunnen hebben. In **Hoofdstuk 7** wordt onderzocht of er een verschil is in gezondheidszorg kosten tussen AF patiënten die met de VKA acenocoumarol of de NOAC dabigatran starten als anticoagulans. Het onderzoek werd uitgevoerd door retrospectief ziekenhuisdeclaraties te onderzoeken, hierbij werd onderscheid gemaakt tussen cardiologische ziekenhuiskosten en totale ziekenhuiskosten. Dabigatran was een voorspellende factor voor lagere algemene cardiologie kosten en totale ziekenhuiskosten, dit was ook het geval als alleen naar de groep anticoagulans-naïeve patiënten werd gekeken. Leeftijd en het beroerterisico waren geen voorspellende factor voor de kosten. Een limitatie van de studie is dat alleen de ziekenhuiskosten werden geanalyseerd, terwijl ook aanzienlijke kosten buiten het ziekenhuis worden gegenereerd. AF gerelateerde events waren erg laag door de kleine sample size en daardoor is niet eenduidig te zeggen of het verschil in kosten een associatie heeft met de effectiviteit en veiligheid van de geneesmiddelen.

Deel B: Focus op specifieke AF subpopulaties

Bijna 30% van de AF patiënten heeft een coronaire vaatziektewaarvoor soms een percutane interventie (PCI) noodzakelijk is. Na een PCI spelen trombocyten-aggregatieremmers (plaatjesremmers), waaronder aspirine en P2Y₁₂ remmers (clopidogrel, prasugrel en ticagrelor), een belangrijke rol om in-stent trombose te voorkomen. Deze medicijnen zijn echter niet effectief in het voorkomen van cerebrovasculaire accidenten (CVAs) in het kader van AF, waardoor deze patiënten hun anticoagulantia ook door moeten gebruiken. Het combineren van plaatjesremmers met anticoagulantia verhoogd het bloedingsrisico. Een optimale balans moet worden gevonden in het combineren van anticoagulantia en plaatjesremmers om het trombo-embolische risico te reduceren en het bloedingsrisico te minimaliseren. **Hoofdstuk 8** is een review die de combinatie van bovenstaande therapieën beschrijft in AF patiënten die een PCI ondergaan. Het huidige bewijs indiceert dat het combineren van een NOAC met clopidogrel veiliger is dan het combineren van duale plaatjesremming (aspirine + P2Y₁₂ remmer) met een VKA omdat deze het bloedingsrisico verhoogd zonder een duidelijk voordeel in effectiviteit. Vele trials

zijn gaande die de combinatie van NOACs met één of twee plaatjesremmers onderzoeken. Vooralsnog lijkt duale therapie (anticoagulans + P2Y₁₂ remmer) een betere optie dan triple therapie (anticoagulans + aspirine + P2Y₁₂ remmer).

Hoofdstuk 9 beschrijft onderzoek in een zeer specifieke populatie: kritisch zieke patiënten die tijdens een IC opname AF ontwikkelen. De incidentie van AF op de IC is volgens de literatuur rond de 5% maar er is geen duidelijk beleid rondom antistolling in deze specifieke groep. Deze retrospectieve studie onderzocht het verschil in mortaliteit tussen IC patiënten zonder AF, met reeds bekend AF en patiënten die AF ontwikkelden op de IC. Van alle geïncludeerde patiënten (3,334 patiënten) ontwikkelde 6.4% AF tijdens de IC opname. De mortaliteit in het ziekenhuis en na ziekenhuisontslag was significant hoger in patiënten met nieuw-ontwikkeld AF vergeleken patiënten zonder AF en vergeleken met patiënten met reeds bekend AF. Bij ontslag uit het ziekenhuis kreeg slechts 56.3% van de patiënten een anticoagulans waar dit wenselijk was op basis van het individuele beroerte-risico. Een effect van anticoagulans gebruik op mortaliteit in de groep met nieuw-ontwikkeld AF kon niet worden aangetoond, mede door de beperkte sample size.

AF patiënten die een operatie ondergaan moeten hun anticoagulans tijdelijk onderbreken omdat dit het risico op bloedingen vergroot. Patiënten met een hoog beroerte risico worden vaak 'overbrugd' met een laagmoleculair gewicht heparine (LMWH). Overbrugging verhoogt het risico op bloedingen en daarom bestaat discussie over de noodzaak van overbrugging. In **Hoofdstuk 10** wordt een Markov model beschreven wat medische beslisvorming met betrekking tot overbrugging zou kunnen vergemakkelijken voor AF patiënten die een VKA gebruiken. Het bloedingsrisico (HASBLED) alsmede het beroeterisico (CHA₂DS-VASc) werden meegewogen. Deze evaluatie laat zien dat overbrugging alleen voordelen heeft in patiënten met een laag bloedingsrisico (gelijk of kleiner dan 2) of een hoog beroeterisico (score 6 of hoger). De post-procedurele tijd tot het bereiken van de gewenste INR heeft tevens een significante invloed op de resultaten: er werd geen significant effect van overbrugging gevonden als de gewenste INR binnen 5 dagen werd bereikt. Clinici moeten een besluit tot overbrugging nemen op basis van het bloedingsrisico, het beroeterisico en de verwachte post-procedurele INR. In de praktijk zal slechts een zeer klein deel van de AF patiënten profijt hebben van overbrugging.

Een interventie die veelal wordt toegepast in AF patiënten om het sinusritme te herstellen is elektrische cardioversie. AF symptomen kunnen erg belastend zijn en electieve elektrische cardioversie kan via snel herstel van het normale hartritme bijdragen aan een verbetering in kwaliteit van leven van de patiënt. Een anticoagulans wordt gebruikt rondom cardioversie omdat dit geassocieerd is met een verhoogd risico op een beroerte en of embolie. In **Hoofdstuk 11** wordt het gebruik van een VKA vergeleken met het gebruik van de NOAC rivaroxaban om de kosteneffectiviteit van rivaroxaban rondom cardioversie te bepalen vanuit een maatschappelijk perspectief met behulp van

Appendix I

een gezondheidseconomisch model. Het model volgt de patiënt levenslang vanaf 30 dagen voor de cardioversie. Het gebruik van rivaroxaban in electieve elektrische cardioversie is een kosteneffectieve interventie bij een willingness-to-pay van €20,000/QALY. Er is daarbij een 50% kans om kostenbesparend te zijn. De kostenbesparing werd voornamelijk gedreven door indirecte kosten zoals verlies van productiviteit en kosten voor thuiszorg/mantelzorg. Daarnaast was de kans op inadequate antistolling voor de ingreep kleiner bij rivaroxaban waardoor minder vaak uitstel van de cardioversie nodig was.

Appendix II

English Summary

Atrium fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia. AF is associated with an increased risk for stroke and mortality. The disease has a prevalence of 5.5% in the population aged 55 years and over and this increases to ~18% in people aged 85 years and over. The worldwide economic burden associated with AF is high, which is related to the impact on quality of life of stroke as a cause of AF. Patients with AF have a 5-fold increased risk to develop a stroke. AF can be asymptomatic or symptomatic, wherefore systematic screening for this cardiac arrhythmia could be of high importance to diagnose the disease early on and to initiate the appropriate preventive therapy. Oral anticoagulants, including the vitamin-K antagonists (VKAs) and the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs), reduce the stroke risk by influencing blood anticoagulation and therewith preventing blood clot formation. Acenocoumarol and fenprocoumon are the VKAs used in the Netherlands, the NOACs are apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban. This thesis is divided in 2 sections: Part A describes AF screening, stroke prevention and aspects related to AF treatment. Part B focuses on specific subgroups with AF. This thesis includes epidemiological, descriptive research as well as health-economic analyses.

Part A: Screening, stroke prevention, and atrial fibrillation treatment aspects

Screening for AF can help to detect AF patients in an early stage so that an anticoagulant can be initiated to reduce the stroke risk. In **Chapter 2**, the cost-effectiveness of single time-point screening session alongside the seasonal flu vaccination is evaluated. A single-lead ECG with automated AF detection is used for the screening. Newly diagnosed AF patients were modelled in life-long time to explore the effect of initiating stroke prevention after AF detection. Screening for AF showed to be a cost-effective intervention and was even found to be cost-saving. Screening for AF can contribute to early AF detection and therewith averting strokes, amongst others, which leads to lower health care costs and increased QALYs.

The incidence and prevalence of AF has been studied extensively in high-income, or developed, countries. The importance of early detection and treatment is an implicit part of cardiology guidelines. In low-income countries, or developing countries, less is known about the incidence and prevalence of AF, while non-communicable diseases, including cardiovascular disease, have an increasing contribution to the disease burden in lower income countries. **Chapter 3** describes a systematic review focused on the incidence and prevalence of AF in Sub-Saharan Africa (SSA). The studies included in this review showed a possible underreporting of AF and occurrence of AF at an earlier age compared to high-income countries. The lower number of AF patients in SSA, based on published literature, could be an underestimate due to more restricted access to healthcare and a less frequent use of routine electrocardiogram (ECG) monitoring. The results of this systematic review lead to a health-economic evaluation to assess the feasibility of screening for AF in SSA.

The modelling study in **Chapter 4** evaluates the feasibility of a single time-point AF screening session amongst the Nigerian population using a single-lead ECG device with subsequent initiation of an anticoagulant if AF was detected. As an anticoagulant, both warfarin (a VKA) and the NOACs were evaluated. Because the NOACs are relatively expensive for less prosperous countries, a threshold analysis was also carried out to determine the cost-effective price for a NOAC in Nigeria. AF screening with subsequent treatment using warfarin was cost-effective at an incremental cost-effectiveness ratio of \$986/QALY versus a willingness-to-pay threshold of the gross domestic product. The intervention was not cost-effective with the use of a NOAC, mainly caused by the high price of the drug. A NOAC would only be cost-effective at a price of \$86 per 6 months. AF screening in SSA can be worth the investment if screening is relatively inexpensively organized, for example by using eHealth solutions, and if the costs of the anticoagulant are not too high.

NOAC prescription warrants careful consideration due to the differences in prevailing dosing criteria to determine the correct dose for the individual patient. Patient-related factors such as age, weight and renal function but also co-medication should be taken into account. In **Chapter 5**, a retrospective study is described that looked at the prescription of NOACs in relation to the dose in the drug label. Around 10% of the included patients had an incorrect initial dose prescribed, with underdosing occurring more frequently than overdosing. In a substantial portion of the prescriptions, the appropriateness of the dose could not be determined due to missing data such as weight or renal function that were not available in the patient medical dossier. A reduced dose (the lowest NOAC dose approved for AF stroke prevention) was a predictor for an incorrect prescription. Prescription errors can be easily averted by having all relevant patient information at hand, including renal function, and by including these factors to determine the correct NOAC dose.

Chapter 6 focuses on medication adherence in AF patients that use a NOAC. The research was performed using a prescription database from Sweden and the Netherlands. The focus was on patients using a NOAC at least 180 consecutive days to have a selective focus on AF patients. The study described secondary adherence because patients had been persistent (or primary adherent) for 180 days already. Secondary adherence was determined using the medication possession ratio (MPR), meaning how many days the patients has possessed the drug, and a patient was considered secondary adherent with a MPR of 80% or higher. The results showed that secondary adherence was high, both in the Swedish and Dutch patient cohorts, with a twice daily regimen having a higher odds of secondary adherence compared to a once daily regimen.

Atrial fibrillation is associated with substantial healthcare costs, influenced by many factors. In **Chapter 7** the difference in health care costs was studied between AF

patients starting with the VKA acenocoumarol or the NOAC dabigatran. The research was based on retrospective hospital claims data, with a distinction between cardiology costs and total hospital costs. Dabigatran use predicted lower cardiology costs and total health care costs, also when only focusing on anticoagulant naïve patients. Age and stroke risk were no predictive factors for the costs. A limitation of this study was the use of hospital costs only, while a significant part of the costs are also generated outside the hospital. AF related events were low due the small sample size and therefore there was no unambiguous conclusion if the difference in costs between the two drugs was associated with the efficacy and safety of the drugs.

Part B: Focus on specific AF subpopulations

Almost 30% of the AF patients have coronary artery disease, for which they may require a percutaneous coronary intervention (PCI). After a PCI, platelet inhibitors including aspirin and P2Y₁₂ inhibitors (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) play an important role to prevent in-stent thrombosis. However, these drugs do not protect against AF related stroke, and therefore these patients need to continue anticoagulation therapy. The combination of platelet inhibitors and anticoagulants increases the risk of bleeding. An optimal balance has to be found in the combination of platelet inhibitors and anticoagulants to reduce the thrombo-embolic risk while minimizing the bleeding risk. **Chapter 8** is a review that described the combination of the abovementioned drugs in AF patient undergoing PCI. The current evidence suggests that the combination of a NOAC with clopidogrel would be safer than combining dual platelet inhibition (aspirin + a P2Y₁₂ inhibitor) with a VKA because this second option would increase the risk of bleeding without a clear advantage in effectiveness. Many trials are ongoing that study the combination of a NOAC with one or two platelet inhibitors. At the moment, dual therapy (anticoagulant + P2Y₁₂ inhibitor) seems to be a preferred option over triple therapy (anticoagulant + aspirin + P2Y₁₂ inhibitor).

Chapter 9 describes a very specific population: critically ill patients that develop AF during their ICU admission. The incidence of AF on the ICU is around 5% in literature but there is no clear guidance on the use of anticoagulation in this specific group. This retrospective study looked at the difference in mortality between ICU patients without AF, AF that was previously diagnosed (known AF) and AF that newly developed during the ICU admission. The mortality in the hospital and after hospital discharge was significantly higher in patients with new-onset AF compared to both patient with known AF and patient without AF. At hospital discharge, only 56.3% of the patients eligible for anticoagulation, based on their stroke risk, received an anticoagulant. An effect of anticoagulant use on mortality could not be determined in the new-onset AF group due to the limited sample size.

AF patients planned for a procedure need to temporarily interrupt their anticoagulant because it increases the risk of bleeding. Patients with a high stroke risk are often 'bridged' with a low-molecular weight heparin (LMWH). Bridging increases the risk of bleeding and therefore it is not fully clear when bridging is beneficial. In **Chapter 10**, a Markov model is described that could aid medical decision making with regard to bridging AF patients using a VKA. The bleeding risk (HASBLED) and the stroke risk (CHA₂DS₂-VASc) were taken into account. This evaluation showed that bridging is only beneficial in patients with a low bleeding risk (equal or smaller than 2) or a high stroke risk (score of 6 or higher). The post-procedural time to reach the target INR has a significant impact on the results: there was no significant benefit for bridging if the INR would be reached within 5 days. Clinicians need to decide on bridging with the consideration of bleeding risk, stroke risk and expected post-procedural time to target INR. In practice, only a small group of AF patients would benefit from bridging anticoagulation.

An intervention commonly used in AF patient to restore normal sinus rhythm is electrical cardioversion. AF symptoms can be burdensome and elective electrical cardioversion can therewith contribute to improve the patient's quality of life. An anticoagulant is used around cardioversion because this is associated with an increased risk of a stroke or systemic embolism. **Chapter 11** compares the use of a VKA with the use of the NOAC rivaroxaban to assess the cost-effectiveness of rivaroxaban around cardioversion with a health economic model. The model follows patients life-long starting 30 days prior to the cardioversion procedure. The use of rivaroxaban around electrical cardioversion is a cost-effective intervention at a willingness-to-pay of €20,000/QALY from a societal perspective. There is a 50% chance that the intervention is even cost-saving. The cost reduction was driven by the indirect costs such as loss of productivity and the costs for homecare. Besides that, the risk of inadequate anticoagulation prior to the procedure was lower with rivaroxaban wherefore fewer cardioversion procedures had to be postponed.

Appendix III

Publications, thesis & non-thesis

Peer reviewed international publications supporting this thesis

Maartje S. Jacobs, Femke Kaasenbrood, Maarten J. Postma, Marinus van Hulst and Robert G. Tieleman. Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands. *Europace*. 2018;20(1):12–18.

Maartje S. Jacobs, Marinus van Hulst, Abiodun M. Adeoye,, Robert G. Tieleman, Maarten J. Postma, Mayowa O. Owolabi. Atrial fibrillation in Africa - an underreported and unrecognized risk factor for stroke: a systematic review. *Global Heart*. 2019;14(3):269–279.

M. S. Jacobs, M. van Hulst, Z. Campmans, R. G. Tieleman. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions. *Netherlands Heart Journal*. 2019;27(7-8):371–377.

Maartje S. Jacobs, Jeroen F. Schouten, Pieter T. de Boer, Mikael Hoffmann, Lars-Åke Levin & Maarten J. Postma. Secondary adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Sweden and the Netherlands. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34(10):1839–1847.

M. S. Jacobs, M. W. J. van Leent, R. G. Tieleman, F. G. A. Jansman, Q. Cao, M. J. Postma & M. van Hulst. Predictors for health care costs and cardiology costs in AF patients initiating dabigatran or acenocoumarol. *Journal of Medical Economics*. 2017;20(12):1231–1236.

M.S. Jacobs, R.G. Tieleman. Optimal treatment of patients with atrial fibrillation undergoing a coronary intervention: triple therapy is too much! *Netherlands Heart Journal*. 2018;26(6):334–340.

Maartje S Jacobs , Bert Loeff, Auke C Reidinga, Maarten J Postma, Marinus Van Hulst, Robert G Tieleman. The incidence, treatment and mortality of new-onset atrial fibrillation patients at the intensive care unit. *Open Heart* 2020;0:e001226. doi:10.1136/openhrt-2019-001226.

Simon van der Pol, Maartje S. Jacobs, Karina Meijer, Margriet G. Piersma-Wichers, Robert G. Tieleman, Maarten J. Postma, and Marinus van Hulst. Perioperative Bridging of Vitamin K Antagonist Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: Only a Very Small Group of Patients Benefits. *Europace*. 2019;21(5):716–723.

Maartje S. Jacobs, Lisa A. de Jong, Maarten J. Postma, Robert G. Tieleman, Marinus van Hulst. Cost-effectiveness of elective electrical cardioversion of atrial fibrillation of rivaroxaban compared to vitamin K oral antagonists. *European Journal of Health Economics*. 2018;19(7):957–965.

Articles supporting this thesis, not yet published

M.S. Jacobs, A.M. Adeoye, M.O. Owolabi, R.G. Tieleman, M.J. Postma, M. Van Hulst. Screening for atrial fibrillation in Sub-Saharan Africa: a health economic evaluation to assess the feasibility in Nigeria. Submitted for publication

Conference presentations

Maartje S. Jacobs, Femke Kaasenbrood, Maarten J. Postma, Marinus van Hulst, Robert G. Tieleman. Abstract: Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands Circulation. 2016;134:A11651. Poster presentation at American Heart Association Scientific Sessions 12 – 16 november 2017 New Orleans (USA).

M.S. Jacobs, L.A. de Jong, M.J. Postma, R.G. Tieleman, M. van Hulst. Health Economic Evaluation Of Elective Cardioversion Of Atrial Fibrillation With Rivaroxaban Versus Vitamin K Oral Antagonists. Value in Health. 2017; 20(9):A616. Poster presentation at ISPOR Annual European Conference 2017, Glasgow (UK).

M. S. Jacobs, M. van Hulst, Z. Campmans, R. G. Tieleman. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescription monitoring: How to optimize vigilance in stroke prevention. Value in Health 2018; 21(3):S114-S115 (PCV135). Poster presentation at ISPOR Annual European Conference 2018, Barcelone (Spain).

Maartje S Jacobs, Bert Loeff, Auke C Reidinga, Maarten J Postma, Marinus Van Hulst, Robert G Tieleman. The incidence, treatment and mortality of new-onset atrial fibrillation patients at the intensive care unit. European Heart Journal 2019;40(1):ehz748.0032. Oral presentation at the European Society of Cardiology Congress 2019. Paris (France).

Peer reviewed international publications, non-thesis

Maartje S. Jacobs, Marinus van Hulst, Robert G. Tieleman. Letter responding to Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). Europace 2018;20:893

M. van Hulst M, J. Stevanovic, M.S. Jacobs, R.G. Tieleman, B. Kappelhoff, M.J. Postma. The cost-effectiveness and monetary benefits of dabigatran in the prevention of arterial thromboembolism for patients with non-valvular atrial fibrillation in the Netherlands. J Med Econ 2018;21:38-46.

Appendix III

Maartje S. Jacobs , Wietske L. Hemminga, Herman J. Woerdenbag, Marjan Bouma en Jan Reindert Moes. Zero-residual syringe als verpakkingsmateriaal voor bevacizumab als intravitreale injectie – Antwoord van de auteurs. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:c1604

Maartje S. Jacobs , Wietske L. Hemminga, Herman J. Woerdenbag, Marjan Bouma en Jan Reindert Moes. Kwalificatie van de zero-residual syringe (Zeringe) als verpakkingsmateriaal voor bevacizumab als intravitreale injectie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1624.

Maartje S Jacobs, Marianne Luinstra, Jan Reindert Moes, Tiffany C Y Chan, Isidor Minovic, Henderik W Frijlink, Herman J Woerdenbag. Ready-to-use parenteral amiodarone: a feasibility study towards a long-term stable product formulation. Eur J Hosp Pharm 2017;24:110-114.

J.M.J. Vogelzang, M.S. Jacobs, A.B. van der Aart, J.R. Moes en T. Visser. Kwaliteit VTGM in het ziekenhuis kan veel beter. Pharmaceutisch Weekblad 2015;42:18-20.

Appendix IV

SHARE previous dissertations

Research Institute SHARE

This thesis is published within the **Research Institute SHARE** (Science in Healthy Ageing and healthcaRE) of the University Medical Center Groningen / University of Groningen.

Further information regarding the institute and its research can be obtained from our internet site: <http://www.share.umcg.nl/>

More recent theses can be found in the list below.

(supervisors are between brackets)

2020

Buijs-Spanjers KR

Improving delirium education: the role of experiential learning in a serious game

(prof SEJA de Rooij, prof ADC Jaarsma)

Karsten MDA

Women's lifestyle and sexual function; The effects of a preconception intervention in women with obesity

(prof A Hoek, prof TJ Roseboom, dr H Groen)

Koops JC

Understanding nonmarital childbearing. The role of socio-economic background and ethnicity in Europe and North-America.

(prof AC Liefbroer, prof AMH Gauthier)

Wasir R

Moving forward to achieve universal health coverage in Indonesia: progress and challenges

(prof E Buskens, prof MJ Postma, dr W Goetsch)

Kramer T

How to develop a Grand Slam winner...; physical and psychological skills in Dutch junior tennis players

(dr MT Elferink-Gemser, prof C Visscher, dr BCH Huijgen)

Raven D

Where's the need? The use of specialist mental health services in adolescence and young adulthood

(prof AJ Oldehinkel, prof RA Schoevers, dr F Jörg)

Stoter IK

Staying on track; the road to elite performance in 1500 m speed skating
(*dr MT Elferink-Gemser, prof C Visscher, prof FJ Hettinga*)

Silva Lagos LA

Gestational diabetes mellitus and fetoplacental vasculature alterations; exploring the role of adenosine kinase in endothelial (dys)function
(*dr MM Faas, prof T Plösch, prof P de Vos, prof L Sobrevia*)

Reints R

On the design and evaluation of adjustable footwear for the prevention of diabetic foot ulcers
(*prof ir GJ Verkerke, porf K Postema, dr JM Hijmans*)

Bekhuis E

A body-mind map; epidemiological and clinical aspects of the relation between somatic, depressive and anxiety symptomatology
(*prof JGM Rosmalen, prof RA Schroevers, dr L Boschloo*)

Havinga PJ

Breaking the cycle? Intergenerational transmission of depression/anxiety and opportunities for intervention
(*prof RA Schoevers, prof CA Hartman, dr L Boschloo*)

Geer SJ van der

Trismus in head and neck cancer patients
(*prof PU Dijkstra, prof JLN Rodenburg, dr H Reintsema*)

Salavati N

Preconception environmental factors and placental morphometry in relation to pregnancy outcome
(*prof JJHM Erwich, prof RM van der Beek, dr MK Bakker, dr SJ Gordijn*)

Fels IMJ van der

Movement, cognition and underlying brain functioning in children
(*dr E Hartman, prof C Visscher, prof RJ Bosker, dr J Smith*)

For earlier theses visit our website

Appendix V

Curriculum Vitae

Appendix V

Maartje Jacobs was born on 26th of May 1988 in Meppel, the Netherlands. She graduated from pre-university education at Scholengemeenschap Stad & Esch Meppel in 2006. In that same year, she moved to Groningen to start the study Pharmacy at the University of Groningen. During her study she had various roles in several committees for both the local study association '*Pharmaciae Sacrum*' as well as the national association '*K.N.P.S.V.*' She conducted her scientific Master research at Department of Clinical Pharmacy at the Deventer Hospital where she worked on a study exploring lean body mass as a determinant of docetaxel pharmacokinetics and toxicity.

Maartje obtained her Master's degree in 2013 and started her job as a pharmacist at the Hospital Pharmacy at the Martini Hospital Groningen. She worked on compounding projects related to product development and also helped with the clinical dayshifts. Second half of 2015, she started working as a researcher at the Martini Hospital, while still working as a pharmacist for the Hospital Pharmacy one day per week. The research resulted in this dissertation, which she will defend at the University of Groningen on 30th of September 2020.

Since November 2018, Maartje is working as a Market Access Manager at Sanofi in Amsterdam with a specific focus on the Diabetes and Cardiovascular portfolio. She lives with Pieter and their 2 cats in Utrecht.

Appendix VI

Acknowledgements

Ik vond onderzoek doen altijd al interessant. Ik word graag uitgedaagd in mijn werk en wil nieuwe dingen leren. Maar dat schrijven en publiceren wat bij onderzoek kwam kijken stond me nooit aan. Ik wist zo zeker dat ik ziekenhuisapotheker wilde worden. Alle voorbereidingen daarvoor begon ik al te treffen vanaf het 3^e/4^e jaar van mijn studie: bijbaan in de ziekenhuisapothek, Master onderzoek in een ziekenhuisapothek, projectstage in een ziekenhuisapothek... en het lukte ook vrij snel om ook mijn eerste baan als projectapotheker in het ziekenhuis te krijgen. Maar toen ik daar eenmaal werkte wist ik het niet meer zo zeker. Ik wilde meer worden uitgedaagd en ik wilde nog veel meer bijleren.

Eigenlijk wilde ik vroeger nooit naar Groningen, want daar ging iedereen vanuit het Noorden heen. Groningen kwam je wel op uit als je Farmacie wilde studeren en omdat ik al een andere lotingsstudie deed (Tandheelkunde, toch blij dat ik werd uitgeloot) kon ik niet voor Utrecht kiezen. Doordat ik na mijn studie ook nog eens in Groningen werk kon krijgen heb ik uiteindelijk 13 jaar in Groningen gewoond, en dat met echt heel veel plezier. Ik mis de stad nog wel eens, het knusse en gemoedelijke gevoel, en des te blijer ben ik dat ik voor mijn PhD verdediging terug naar het Hoge Noorden mag.

Dit alles deed mij beseffen dat deze omstandigheden ervoor hebben gezorgd dat ik nu een proefschrift voor me heb liggen. Het was misschien niet de weg die ik in eerste instantie heb gekozen, maar ik ben ontzettend blij dat het zo is gelopen. Het laatste jaar was het zwaarste jaar, ook al was ik bijna klaar met mijn promotie toen ik met mijn nieuwe baan begon. Ik wil dingen niet afraffelen en koos ervoor om alles af te maken wat ik al had afgesproken. Iedereen vertelt je dat het moeilijk is om je promotie af te ronden naast nieuw werk, ik kan dat alleen maar beamen. De energie om de laatste stukken te schrijven moet echt uit je tenen komen, maar ik heel blij dat ik heb doorgezet. Ik wil een aantal mensen in het bijzonder benoemen en bedanken die een bijdrage hebben geleverd en die dit mede mogelijk hebben gemaakt.

Maarten, we hadden elkaar al enkele keren ontmoet voordat ik met mijn promotie begon omdat je ook de promotor van mijn vriend was. Ik herinnerde me jou vanuit de studie eigenlijk alleen nog maar als de docent die allemaal grappige cartoons liet zien in zijn presentaties... In eerlijkheid, van de farmaco-economie was weinig blijven hangen. Ik ben erg blij met jou als promotor. Ook al zagen en spraken we elkaar niet zo vaak, je gaf input wanneer nodig en gaf me de vrijheid om zelf mijn onderzoek uit te voeren. Volgens mij vond je het ook niet erg om af en toe naar het Martini Ziekenhuis te komen, dat gaf je een goed excuus om de scooter te kunnen pakken. Veel dank voor jouw begeleiding!

René, jij was naast mijn co-promotor ook mijn collega in de ziekenhuisapothek. De eerste maanden in het Martini wist ik me nooit zo goed een houding bij je te geven omdat je altijd van die moeilijke vragen stelde. Ik weet nu wel dat je dit doet om mensen uit te dagen, om iets langer na te denken en zelf een antwoord te vinden. Die houding van jou heeft mij vele malen aan het denken gezet en heeft tot een beter resultaat geleid. Je was mijn dagelijks begeleider en we spraken elkaar (minstens) één keer per week. Je hebt me geholpen om het modelleren onder de knie te krijgen, zonder die basics was er nooit iets van gekomen. Heel veel dank voor alle tijd die je in mijn onderzoek hebt willen steken. Je hebt het al zo vaak gezegd, maar: de bitterballen kunnen nu eindelijk in het vet!

Robert, jouw klinische blik heb ik altijd erg gewaardeerd. Jij bent mede bepalend geweest in de richting van mijn onderzoek. Jouw idee om een kosteffectiviteitsstudie te doen naar een AF screening bleek tot nu toe het grootste succes van al mijn publicaties. Ondanks de drukte op de polikliniek wist je gelukkig altijd tijd te maken voor een bezoekje van mij om samen te discussiëren over mijn onderzoek.

Mijn collega's van het Martini Ziekenhuis. Allereerst Tim Visser, dankjewel dat je mij de mogelijkheid hebt geboden om als onderzoeker in de apotheek te werken. In het speciaal ook de collega's waar ik de laatste jaren een kamer en vele pauzes mee heb gedeeld (o.a. Krista, Lara, Wietske, Marianne en sorry voor wie ik vergeet!). Jan Reindert Moes, je bent een soort mentor voor mij geweest als het aan kwam op apotheekbereidingen: bedank voor alles wat je me de eerste jaren hebt geleerd. En verder alle assistentes, (ziekenhuis) apotheker: bedankt voor alle gezelligheid in de apotheek.

Mijn collega's van Sanofi, jullie hebben de laatste (zwaarste) loodjes vooral meegekregen maar waren altijd geïnteresseerd in de voortgang. Nu valt deze 'last' van mijn schouders en heb ik des te meer ruimte om nieuwe dingen te leren en op te pakken.

Al mijn co-auteurs die hebben geholpen bij het schrijven van de artikelen: Lisa, Simon, Karina, Margriet, Femke, Jeroen, Bert, Auke, Merlijn, Frank, Qi, Zizi,

My international collaboration with Sweden: Lars-Åke, Mikael (thank you once again for sending me the book): the article was a long term project but was published also due to you efforts. My collaboration with Nigeria: Mayowa and Abiodun, such a pleasure working with you. Abiodun, very nice that we got the chance to meet in person last year in Paris. I hope this is the start of a longer term collaboration between the Netherlands and Nigeria.

Als laatste maar niet als minste, mijn familie. Lieve papa en mama, jullie steunen mij onvoorwaardelijk. Ik weet dat jullie altijd voor mij klaar hebben gestaan en dat jullie dit altijd zullen blijven doen. Door jullie heb ik de kans gehad om te studeren en ik weet dat dit een hele mooie kans is die niet voor iedereen vanzelfsprekend is. Lieve Ernst & Florian, ik heb zo veel respect voor jullie na alles wat is gebeurd in zo een korte tijd. Een promotie lijkt dan ineens maar een kleine zorg en last. Ik ben blij dat ik deze dag met jullie en de rest mijn vrienden en familie kan vieren. Oma Maartje, helaas heb je dit moment niet meer kunnen meemaken want je was zo trots. In gedachten ben je erbij.

Lieve Pieter: Je had me nog zo ‘gewaarschuwd’ of ik wel aan een promotie moest beginnen. Veel lasten (ja die waren er soms zeker) en soms het gezeur van mij als iets niet ging zoals ik wilde. Ik kan een stress kipje zijn dus je hebt het soms zwaar te verduren. Gelukkig snap je dit alles maar al te goed en kunnen we na mijn promotie als Dr&Dr door het leven :-). Daar moeten we toch maar heel trots op zijn!

Ik sluit dit hoofdstuk van mijn leven af. Ik werk niet langer als onderzoeker en dat blijft soms wat gek, dat onderzoekende karakter en altijd willen weten hoe iets zit is er in gesloten. Dat is ook de waarde van dit hele traject geweest en het heeft me uiteindelijk een stuk weerbaarder gemaakt. Ik zou nooit anders hebben willen kiezen!

‘Knowing is half the battle’: ik hoop echt van harte dat mijn onderzoek aanleiding geeft om ook (kleine) veranderingen in de praktijk teweeg te brengen. Wetenschap en praktijk kunnen alleen samen voor verandering zorgen.